

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Pediatria

Unidade de Hematologia

Departamento de Pediatria



Trabalho Final de Mestrado

Priapismo na criança drepanocítica. Caso clínico e revisão da literatura.

Ana Teresa Gomes Antunes

Dr^a Maria João Palaré

2015/2016

Resumo

O priapismo é definido como uma ereção que persiste por mais de 4 horas, na ausência de um estímulo ou desejo sexual. É considerada uma entidade rara em pediatria, contudo na anemia de células falciformes a sua prevalência é muito superior, surgindo como complicação aguda da doença. A drepanocitose é considerada a principal causa de priapismo isquêmico na infância. É considerado uma emergência médica e o tempo decorrido entre o início da sintomatologia e o tratamento é o principal determinante no prognóstico destes doentes.

Reporta-se um caso clínico de uma criança de 2 anos, sem diagnóstico prévio de anemia de células falciformes, com episódio de priapismo isquêmico com mais de 12h de evolução. A raridade da complicação aguda nesta faixa etária foi determinante para a escolha do caso. Neste trabalho são revistas as principais intervenções terapêuticas, tendo em vista a preservação da função de órgão e as estratégias preventivas que permitem reduzir a frequência e complicações dos episódios agudos de priapismo. Atualmente o tratamento e prevenção permanecem a ser alvo de contínua investigação, sendo os mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia do priapismo os seus principais objetos de estudo. É também discutido o prognóstico desta criança face à ausência de diagnóstico prévio de drepanocitose e ao tempo de evolução do episódio agudo até resolução completa deste.

Palavras-chave: priapismo, pediatria, anemia de células falciformes, drepanocitose, caso clínico, etiologia, priapismo isquêmico, priapismo recorrente, ereção, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, disfunção erétil, prevenção, prognóstico.

Abstract

Priapism is defined as an erection that persists for more than 4 hours, without a stimulus or sexual desire. It is considered a rare entity in pediatrics, however in sickle cell disease (SCD) its prevalence is much superior, appearing as an acute complication of the disease. The SCD is the main cause of ischemic priapism in childhood. It is considered a medical emergency and the time between the onset of the symptoms and the beginning of the treatment is the main determinant in the prognosis of these patients.

Refers a clinical case of a 2 year old child, without previous diagnose of SCD with an episode of ischemic priapism with more than 12h of evolution. The rarity of acute complications in this age group was decisive for the choice of the case. In this work the

main therapeutic interventions will be revised, in order to preserve the organ function and the preventive strategies that allow to reduce the frequency and complications of acute episodes of priapism. Currently the treatment and prevention remain under continuous investigation and the molecular mechanisms involved in priapism's pathophysiology are its main object of study. This child's prognosis is also discussed in the absence of a previous sickle cell disease diagnosis and the time of evolution from the acute episode until it's resolution.

Key words: priapism, pediatric, sickle cell disease, clinical case, etiology, ischemic priapism, stuttering priapism, erection, pathophysiology, diagnosis, treatment, erectil dysfunction, preventive strategies, prognosis.

Índice

Resumo.....	2
Abstract	2
Índice de Acrónimos	5
Introdução	6
Caso Clínico	6
Revisão teórica do priapismo na drepanocitose.	7
Priapismo em pediatria. Classificação.....	7
Diagnóstico diferencial entre priapismo isquémico e não-isquémico	8
Fisiopatologia do priapismo na drepanocitose	9
Diagnóstico do priapismo na drepanocitose.....	11
Tratamento do priapismo isquémico na drepanocitose	11
Prevenção do priapismo na drepanocitose	14
Prognóstico.....	16
Discussão.....	16
Agradecimentos.....	19
Bibliografia	20

Índice de Acrónimos

SCD – Sickle cell disease

HSM- Hospital Santa Maria

IV – Intravenosa

CC – Corpus cavernosos

CE – Concentrado eritrocitário

Hb – Hemoglobina

NO – Óxido Nítrico

GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina

PDE5 - Fosfodiesterase-5

AVC - Acidente vascular cerebral

HU – Hidroxiureia

VCM- Volume globular médio

Introdução

O priapismo é definido como uma ereção com duração superior a 4 horas, não associada a um estímulo ou desejo sexual (1,2). O primeiro caso descrito na literatura data de 1824 (3,4). É considerado uma entidade rara, que predomina na raça caucasiana, podendo ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum acima dos 40 anos e extremamente raro em recém-nascidos (5). De acordo com a Associação Europeia de Urologia estima-se que a prevalência seja inferior a 1 caso por cada 100.000 pessoas/ano (6), todavia sabe-se que o número de casos reportados é inferior aos que realmente ocorrem. Pode ser secundário a uma patologia subjacente ainda não diagnosticada, sendo raras vezes, a manifestação inicial desta. Assim, o surgimento de um episódio de priapismo implica o diagnóstico diferencial de várias patologias e uma investigação obrigatória.

Este trabalho (tipo “*case report*”) é centrado num caso clínico real ocorrido em 2015 no serviço de Pediatria do Hospital Santa Maria. Refere-se a uma criança de 2 anos, natural de Angola, sem diagnóstico prévio de doença hematológica, que se apresenta no serviço de urgência com um episódio de priapismo com mais de 12 horas de evolução. Confirmado o diagnóstico de drepanocitose e admitido episódio de priapismo isquémico no contexto de complicação aguda de doença não controlada.

Assim, com base nos conhecimentos existentes na literatura, será feita uma revisão teórica do tema priapismo, enquadrando esta condição médica na doença drepanocítica. Será abordado com maior detalhe a fisiopatologia do priapismo na drepanocitose e o tratamento a implementar tendo como objetivo a preservação da função de órgão. Pretende-se ainda explorar a temática acerca da prevenção, que até à data permanece a ser alvo de contínua investigação.

Caso Clínico

K.E.J.T, 2 anos, sexo masculino, raça negra, natural de Angola e residente em Portugal desde 1 mês antes do internamento. Quanto aos antecedentes familiares destacam-se os seguintes: mãe de 40 anos com imunodeficiência adquirida, prima materna de 26 anos com drepanocitose e avô materno portador de HbS.

Como antecedentes pessoais relevantes neste caso clínico, importa destacar 3 internamentos prévios, em Angola, por febre e crises dolorosas, com necessidade de transfusão (1 vez), episódios intermitentes de icterícia de escleróticas, por vezes

associada a crises dolorosas das mãos, queixas ocasionais de dor abdominal, episódio de inflamação das articulações da mão durante o primeiro ano de vida. Sem outros antecedentes pessoais conhecidos.

É referenciado de hospital secundário, por quadro de agravamento progressivo de tumefação e dor do pénis com incapacidade para micções espontâneas, com mais de 12 horas de evolução. À entrada apresentava-se apirético, muito choroso, com escleróticas ictéricas e priapismo. Sem outras alterações relevantes ao exame objectivo, inclusive palidez e organomegalias. Coloração das fezes e urina sem alterações. Analiticamente destacava-se: Hb 6,7g/dl, Htc20%, VGM85fL, RDW21,1%, Leucócitos 9800/uL (N33%,L55%), Plaquetas 434000 e PCR 0,3. Restantes parâmetros de inflamação e infecção negativos, sem outras alterações analíticas a destacar, nomeadamente serologia para vírus de imunodeficiência adquirida. Realizou ecografia peniana com *doppler* que revelou priapismo isquémico. Foi confirmado o diagnóstico de drepanocitose por electroforese de hemoglobina.

Após analgesia e hidratação IV foi submetido a aspiração dos corpos cavernosos (CC) com saída de 70cc, sob sedação com midazolam, com melhoria parcial.

Por manutenção do priapismo é submetido a nova drenagem de CC e lavagem, sob anestesia geral, com saída mínima de coágulos. Realizou uma unidade de CE. Pelas 48 horas de evolução do quadro, doente foi submetido a duas exsanguíneotransfusões, ficando internado nos Cuidados Intensivos sob antibioterapia profilática. Doente com progressiva melhoria clínica, sem intercorrências a destacar, tendo alta clinicamente assintomático. Ficou com plano de transfusão de CE mensal durante os 6 meses seguintes, atualização do plano de vacinação, profilaxia de infeções e seguimento em consulta de Hematologia no HSM.

Revisão teórica do priapismo na drepanocitose.

Priapismo em pediatria. Classificação

É considerado uma entidade rara em pediatria. Na idade infantil (inferior a 18 anos) as causas de priapismo são diferentes das do adulto, sendo que a principal etiologia é a anemia de células falciformes (65%), seguida de leucemia (10%), trauma (10%), causa idiopática (10%), fármacos ou drogas (5%) (3), com exceção dos recém-nascidos onde a maioria dos casos são idiopáticos ou associados a traumatismos do parto (3,7).

São reconhecidos dois tipos distintos de priapismo (8)- isquêmico e não-isquêmico, com causas precipitantes, fisiopatologia, tratamento e complicações diferentes (9,10).

O priapismo veno-oclusivo, isquêmico ou de baixo fluxo caracteriza-se por ser o mais frequente, sendo responsável por mais de 95% dos casos (6,11). Resulta de uma obstrução à drenagem venosa do pênis. Os CC são rígidos e dolorosos à palpação (8). É análogo a uma síndrome compartimental, sendo considerado uma emergência médica, devido à possibilidade de isquemia irreversível do tecido erétil (3,7).

Uma variante do priapismo isquêmico é o priapismo recorrente (*stuttering priapism*) (10,12), que se caracteriza por episódios repetitivos, transitórios e limitados no tempo, geralmente com duração inferior a 3h (10,13). Em 30% das vezes progride para um episódio agudo de priapismo isquêmico (8). Está geralmente associado a doenças hematológicas, principalmente anemia de células falciformes, onde juntamente com o tipo isquêmico representam mais de 95% dos casos de priapismo nesta doença (10). O priapismo arterial, não-isquêmico ou de alto fluxo é causado por um fluxo cavernoso arterial desregulado. Habitualmente o pênis não está completamente rígido nem é doloroso. A causa mais comum é o trauma perineal ou peniano (5). Não requer tratamento emergente.

Diagnóstico diferencial entre priapismo isquêmico e não-isquêmico

O exame clínico, gasimetria do sangue cavernoso e ecografia peniana com *doppler* permitem a distinção entre estes 2 tipos de priapismo (14). A gasimetria cavernosa no estado de flacidez peniana é idêntica ao sangue venoso ($pO_2 \pm 35$ mmHg) (9), atingindo níveis arteriais durante a ereção (14,15). Todos os casos de priapismo iniciam com uma ereção fisiológica, pelo que em estágios precoces o resultado da gasimetria é semelhante em ambas as formas de priapismo (9,16).

No priapismo isquêmico o fluxo sanguíneo cavernoso caracteriza-se por ser hipóxico ($pO_2 < 30$ mmHg), hipercápnico ($pCO_2 > 60$ mm Hg) e acidótico ($pH < 7,25$) (17), sendo que o pênis se encontra rígido e doloroso (5,14). Pelo contrário, no priapismo não-isquêmico a gasimetria não revela hipoxia, nem acidose e o pênis não se encontra totalmente rígido nem é doloroso. O *goldstandart* no diagnóstico diferencial e definitivo de priapismo é a ecografia peniana com *doppler* (18,19). Os episódios isquêmicos são caracterizados pela diminuição ou ausência de fluxo arterial cavernoso, enquanto nos episódios não-isquêmicos não existe alterações do fluxo arterial (18,20).

Fisiopatologia do priapismo na drepanocitose

A drepanocitose é uma hemoglobinopatia hereditária- autossômica recessiva- caracterizada por uma alteração qualitativa da hemoglobina (21). Os sinais e sintomas são muito variáveis, dependendo da concentração de hemoglobina, grau de hidratação, oxigenação e pH (22). Caracteriza-se por uma anemia hemolítica crônica, normalmente bem tolerada, com exceção nas crises (23,24). As complicações agudas mais frequentes são variáveis com o grupo etário e podem ocorrer isoladamente ou em associação com outras. A infecção é frequentemente o fator desencadeante ou secundário a estas. Outras situações que poderão precipitar uma crise drepanocítica são: a desidratação, temperaturas extremas, exercício físico intenso e altitude sem suplemento de O₂ (25).

A probabilidade de ter um episódio de priapismo (isquémico ou recorrente) aos 20 anos é de cerca de 89% (10,26), sendo *stuttering priapism* em 72% dos casos (3). Em apenas 0,5% dos casos é a primeira manifestação da doença (27). A idade média de aparecimento é aos 12 anos e a maioria das crises ocorrem durante o período noturno (10). É raro o primeiro episódio ser após a 3ª década de vida e ocorrer em recém-nascidos (3,7,17).

Apesar de não estar totalmente esclarecido sabe-se que o mecanismo subjacente à ocorrência de priapismo, está relacionado com uma situação de baixo fluxo, secundária à falciformização dos glóbulos vermelhos nos sinusóides dos CC, dando origem a um processo de estase, com consequente hipoxia e acidose (5,9), resultando num “ciclo vicioso”, responsável pela manutenção e potenciação da falciformação dos eritrócitos (23).

Alterações na sinalização do principal mediador da ereção- NO – contribuem para o desenvolvimento de priapismo, essencialmente o recorrente, e outras complicações da drepanocitose (17,28).

Deste modo é importante relembrar sucintamente a fisiologia da ereção e os seus principais mediadores. O principal neurotransmissor envolvido neste processo é o NO (8,22), libertado pelo endotélio dos corpos cavernosos e responsável por activar a guanilato-ciclase, causando um aumento local de monofosfato cíclico de guanosina – GMPc (28), que provoca a saída celular do cálcio e abertura dos canais de potássio, resultando no relaxamento do músculo liso dos CC com consequente vasodilatação arterial cavernosa, aumento do fluxo sanguíneo peniano e comprometimento da drenagem venosa (8,9,22). Na detumescência peniana predominam mecanismos que

induzem a contração da musculatura lisa e a drenagem venosa (22). Para que tal ocorra é fundamental a participação do sistema nervoso simpático, por intermédio da noradrenalina, e da PDE5, que inibe o GMPc (17). O GMPc por retrocontrolo positivo estimula a expressão do PDE5, regulando assim a sua própria degradação (22).

O processo acima mencionado, só é possível devido à compartimentação da hemoglobina dentro dos glóbulos vermelhos, tal não se verifica na drepanocitose (8,29). Devido à hemólise intravascular crónica, existe uma maior quantidade de “hemoglobina livre” responsável por inativar o NO, pela sua conversão em nitrato e reduzir a L-arginina- substrato na formação do NO (22,30,31). Assim na drepanocitose existe uma desregulação da sinalização de NO, conduzindo a uma menor disponibilidade crónica deste nos CC. Este processo é responsável por uma hemostase vascular anormal, com aumento da probabilidade de eventos vaso-oclusivos (30), e ainda pelo *downregulation* de PDE5 nos corpos cavernosos, do qual resulta uma “acumulação relativa” de GMPc, possibilitando que a ereção seja prolongada, como demonstrado na Fig. 1 (8,26). Apesar de contra intuitivo, hoje sabe-se que o tratamento a longo prazo com inibidores da PDE5 previne o aparecimento de priapismo, principalmente o recorrente, devido à regularização dos níveis de PDE5 nos CC e reequilíbrio dos mecanismos de *feedback* envolvidos (2,8). Tema que será abordado mais adiante.



Fig. 1 Fisiopatologia do priapismo isquémico

Estudos indicam que o risco de desenvolver priapismo está relacionado com a existência de marcadores da hemólise (32). Os níveis de lactato desidrogenase são diretamente proporcionais à quantidade de hemoglobina livre no plasma (33), acelerando o consumo de NO e causando uma deficiente vasodilatação.

Diagnóstico do priapismo na drepanocitose

O diagnóstico é essencialmente clínico (6). A história clínica, o exame objetivo, os exames laboratoriais e ecografia com doppler cavernoso, são importantes na distinção da causa, orientando sobre quais as medidas terapêuticas a adotar, como já foi anteriormente explicado.

Na história clínica é importante pesquisar a duração da ereção, a existência de dor, episódios semelhantes ocorridos no passado, antecedentes pessoais relevantes, uso de fármacos ou drogas e antecedentes de trauma peniano ou perineal (14).

Tratamento do priapismo isquémico na drepanocitose

O tratamento do priapismo isquémico deve ser feito de forma gradual, do menos para o mais invasivo, mas de forma imediata. A identificação de causas reversíveis deverá ser feita, contudo nunca deverá atrasar o início do tratamento do episódio agudo (34). Antes da actuação médica o doente deve ser instruído a beber grande quantidade de líquidos, urinar e tomar um banho quente (10). Analgesia e hidratação IV são fundamentais como cuidados de suporte (35).

O tratamento do episódio agudo tem como objectivo a preservação do tecido erétil (8,36). O tempo que decorre entre o início do episódio de priapismo e o tratamento efetivo determina o prognóstico da função erétil (22). Sendo um análogo da síndrome compartimental lesões histológicas bem documentadas são observadas durante a progressão do episódio (7). Estudos demonstram que após 12 horas do início do episódio é possível observar lesões histológicas que revelam edema intersticial e necrose do endotélio dos sinusóides (7,15,22), sendo que após 24 horas de evolução, a hipoxia e acidose crescente induzem a produção do *transforming growth factor-β1* (*TGF β1*) (9), resultando na fibrose irreversível do tecido erétil, demonstrado histologicamente pela proliferação de fibroblastos (37). O tratamento médico após 48-72 horas do início do quadro clínico possibilita alívio sintomático, contudo o benefício na preservação da função de órgão é mínimo (5–7,11).

O tratamento de primeira linha consiste na aspiração do corpo cavernoso associada ou não à irrigação com solução salina a 0,9% (11). Existem poucos estudos comparativos sobre a eficácia da aspiração isolada *versus* associada à irrigação do CC, pelo que ambas as estratégias podem ser utilizadas com segurança (6). Este procedimento permite também a confirmação diagnóstica e quando realizado atempadamente

apresenta taxas de eficácia perto dos 30% (11,38,12). A aspiração deverá ser realizada até ser observada saída de sangue oxigenado. Como complicações raras estão descritas, infecções, lesões uretrais e priapismo não-isquémico (17). Apesar da escassez de estudos em pediatria, é reconhecido que a associação do tratamento de 1ª linha à injeção intracavernosa de um fármaco simpaticomimético apresenta maiores benefícios. A fenilefrina é habitualmente a escolha mais válida, que reúne maior consenso e evidências clínicas na literatura (6,20). Este fármaco caracteriza-se pela sua notória atividade α e pela sua atividade β residual. Os recetores α são responsáveis pela vasoconstrição do músculo liso cavernoso e a ativação dos recetores β provoca os efeitos cronotrópicos e inotrópicos não desejados (10). Seguem-se a etilnefrina e epinefrina (adrenalina) como opções de escolha, sendo a última mais comumente utilizada na criança com idade inferior a 3 anos (3,4). Durante a administração dos simpaticomiméticos deverá ser realizado uma monitorização contínua, a cada 15 minutos até 1 hora pós procedimento, da tensão arterial e da frequência cardíaca (3).

Apesar da escassa informação sobre as dosagens específicas em pediatria, são prescritas doses inferiores às do adulto (6). Assim sendo, é preconizado para as crianças a administração de fenilefrina diluída em solução salina numa concentração inferior a 100-500 μ g/ml, sendo injetado cerca de 1ml diretamente no CC a cada 3-5min (6). O limite máximo a administrar é de cerca de 1mg numa hora, de forma a minimizar o risco cardiovascular (3,6). A eficácia destes fármacos depende do momento em que são administrados, a partir das 48h de priapismo os benefícios são praticamente nulos, dada a isquémia e acidose crescente do CC não permitirem a atividade destes (14). Quando os agentes simpaticomiméticos acima mencionados não resultam em melhoria clínica, a injeção intracavernosa de outros agentes simpaticomiméticos, como o metaraminol, podem estar recomendados (6). O uso em pediatria é limitado dada a falta de robustez científica.

Em adultos este procedimento é habitualmente realizado sob anestesia local, contudo em crianças por se tratar de um procedimento doloroso e devido à baixa cooperação destas é geralmente feito recorrendo à sedação ou anestesia geral. Os riscos da anestesia geral acima dos 6-12 meses em crianças saudáveis são reduzidos. Contudo, em crianças com drepanocitose a probabilidade de complicações é superior, nomeadamente a síndrome torácica aguda e crise vaso-oclusiva (3). Está preconizado antibioterapia profilática com objetivo de diminuir o risco de infeções (17).

Quando as primeiras etapas de tratamento não são eficazes, há indicação para realizar exsanguíneotransfusão (6). A exsanguíneotransfusão tem como objetivo aumentar a concentração de hemoglobina e hematócrito, diminuir a hemoglobina S e a quantidade de eritrócitos falciformes (39). É um procedimento invasivo, operador dependente e não isento de complicações. Destaca-se o risco aumentado de infecções e de surgimento de outras complicações agudas da doença drepanocítica. Vários estudos, apesar de não consistentes, demonstram a existência de risco de *ASPEN syndrome* (*association of SCD, priapism, exchange transfusion, and neurologic events*) com a exsanguíneotransfusão (8,12,39). O AVC é a complicação mais grave desta síndrome, sendo habitualmente a cefaleia a primeira manifestação desta (10,40).

A cirurgia está reservada quando os procedimentos anteriores falharam. A decisão de iniciar a cirurgia depende igualmente do tempo de duração do priapismo, contudo, na literatura não existe um tempo definido para iniciar o tratamento cirúrgico. A técnica mais comumente utilizada é o shunt cirúrgico, permitindo que o fluxo sanguíneo desoxigenado seja drenado do corpo cavernoso devido à presença de uma fístula criada entre este e a glândula, corpo esponjoso ou o sistema venoso (7,10,20). A primeira escolha consiste num shunt distal (6,26) - entre o corpo cavernoso e a glândula. Os shunts proximais apenas são realizados quando os distais falham (7), sendo utilizadas 2 tipos de técnicas diferentes, um shunt cavernoso-esponjoso e outro, cavernoso-safeno. A taxa de disfunção erétil associada aos shunts-proximais ronda os 50%, contra os 25% nos shunts distais (20). O sucesso da cirurgia está comprometido pela evolução temporal do episódio de priapismo no momento da realização desta, o que condiciona, independentemente do tratamento utilizado, um mau prognóstico (14).

Sistematizando e de acordo com a Associação Europeia de Urologia (6), o tratamento do priapismo isquémico deverá ser feito de forma imediata e sequencial. Etapas subsequentes de tratamento deverão ser adotadas o mais rápido possível se a anterior não reverter a sintomatologia clínica, tal como demonstrado na figura abaixo (Fig. 2).

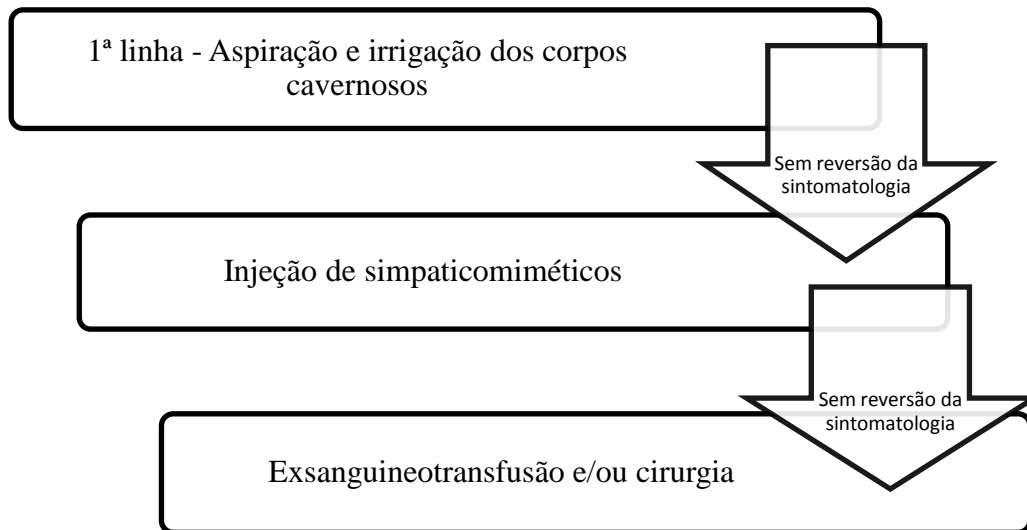


Fig. 2 Tratamento do priapismo isquêmico

Prevenção do priapismo na drepanocitose

A profilaxia dos episódios recorrentes e de um episódio agudo de priapismo isquêmico permanece a ser alvo de contínua investigação. É no priapismo recorrente que as medidas preventivas são mais aplicadas contudo a falta de robustez científica que existe acerca deste tema torna a sua utilização limitada e controversa em idade pediátrica. O principal determinante na prevenção de um episódio de priapismo numa criança com diagnóstico de doença drepanocítica centra-se no conhecimento e controlo da doença de base e na diminuição dos fatores desencadeadores de crises. Torna-se fundamental educar e informar a criança, família, cuidadores e contexto social acerca da temática da doença.

Como opções terapêuticas há a considerar a administração oral de um agonista adrenérgico. A epinefrina e a fenilefrina não estão disponíveis oralmente, pelo que a pseudoepinefrina e a etilefrina são as opções mais válidas e eficazes (3,6,13,41), podendo ser administradas num regime de toma diária, em doses máximas de 0.5 mg/kg (3,10). Como efeitos adversos mais comuns destacam-se palpitações e taquicardia (36). A terbutalina oral, um β -agonista, é terapêutica a considerar, porém pelos seus efeitos adversos e poucas evidências em pediatria, é raramente utilizado (6).

Outra opção válida consiste em ensinar os cuidadores ou próprios doentes na injeção intracavernosa de epinefrina ou fenilefrina, esta prática permite a cessação de um episódio agudo, mas não produz benefícios reais na prevenção das recorrências. A baixa

adesão neste tratamento deve-se em grande parte ao trauma físico e psicológico da crianças e/ou cuidadores (3).

Os mecanismos e mediadores que intervêm na fisiopatologia do priapismo na drepanocitose têm sido motivo de contínua investigação. Desta forma, uma das estratégias preventivas promissoras é o uso dos inibidores do PDE5 a longo prazo e em baixas doses (8). É de extrema importância que o início desta terapêutica seja feito com o pênis em total estado de detumescência (5,20). Em pediatria existem poucas evidências atuais que suportem o seu uso, contudo a sua utilização num futuro não pode ser afastada.

Vários estudos revelaram que a hidroxureia (HU) tem múltiplos efeitos sobre a linhagem eritrocitária (17,30) e que apesar do seu mecanismo de ação não estar totalmente esclarecido, sabe-se que estimula a produção de Hb Fetal na medula óssea, o que provoca uma redução da polimerização da HbS (42). A HU leva a um aumento da hemoglobina total e do VCM, reduz o número de reticulócitos (43) e promove a diminuição da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, através da redução da exposição de fosfatidilserina- principal determinante na adesão eritrócito-endotélio- na membrana eritrocitária (30). Assim a HU além de reduzir a frequência das crises drepanocíticas, é também responsável por alterar a progressão da doença, interferindo na patogénese desta, sendo considerado um fármaco controlador da doença (38). Como efeitos adversos há destacar a mielossupressão, sobretudo trombocitopénia e neutropénia, durante o uso do fármaco, mas na sua maioria reversível após interrupção deste (43). O que implica assim o controlo analítico regular. Estão igualmente descritos casos de oligospermia, reações cutâneas adversas, tais como queratose solar e úlceras cutâneas, e aumento do risco de carcinoma espinocelular (6,43). A eficácia deste fármaco na prevenção de novos episódios de priapismo é considerada limitada, pelo que o seu uso permanece ainda em investigação (6,17).

Vários estudos revelam que reduzindo os níveis de androgénios em circulação existe menor probabilidade de ocorrência de priapismo (10,13). Assim a manipulação hormonal constitui uma forma de prevenção episódios recorrentes, podendo ser efetuada de 3 formas, sendo estas: utilização de agonistas da GnRH, que inibem a função da hipófise, por mecanismos de *feedback* negativo; bloqueio dos recetores de androgénios e diminuição da síntese destes. Apesar de ser um tratamento, na maior parte das vezes, bem tolerado na idade adulta, o seu uso em pediatria é habitualmente contraindicado

(3,20). A maior limitação consiste no atraso da maturação sexual e no encerramento epifisário (6,13).

Outros fármacos têm sido utilizados na idade adulta, porém a falta de estudos em idade pediátrica condiciona o uso extremamente limitado destes nesta faixa etária. Como exemplo temos, a gabapentina, o baclofeno e a digoxina (6,7).

Prognóstico

O tempo que decorre entre o início da sintomatologia e o início do tratamento é o principal determinante no prognóstico destes pacientes. A idade do doente, a existência de patologia subjacente e o seu respetivo estado de controlo contribuem igualmente para o prognóstico. Estudos revelam que os pacientes com drepanocitose, mesmo os que apenas possuem episódios recorrentes de priapismo, têm uma probabilidade aumentada de desenvolver disfunção erétil. Independentemente da existência de um episódio isquémico *major*, cerca de 30% destes doentes desenvolvem disfunção erétil durante a vida (26). Este facto deve-se às lesões permanentes no tecido dos CC que resultam de alterações celulares, moleculares e morfológicas transitórias repetidas aquando os episódios recorrentes de priapismo (37,20). O prognóstico em idade pré-púbere é geralmente mais favorável que nos adultos. Não existe explicação para este fenómeno mas pensa-se que seja a ausência de atividade androgénica que confira uma proteção relativa na pré-puberdade (17).

Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a uma criança do sexo masculino, 2 anos idade, natural de Angola, com vários antecedentes pessoais compatíveis com complicações agudas de doença drepanocítica, contudo sem diagnóstico prévio, referenciada ao HSM por episódio agudo de priapismo isquémico com mais de 12 horas de evolução. A reversão completa da sintomatologia ocorreu após 48 horas do início do quadro.

Tendo em conta a revisão teórica realizada e o conhecimento que o priapismo é em pediatria um tema desafiante, pouco consensual e em permanente evolução, importa justificar a escolha deste caso clínico, atendendo à raridade da sua forma de apresentação, ao seu diagnóstico tardio e ao atraso do tratamento definitivo.

Atendendo à informação disponível na literatura, é por volta dos 12 anos que ocorre o primeiro episódio de priapismo (10). Assim a raridade de apresentação aos 2 anos de idade é explicado neste caso clínico pela inexistência de diagnóstico prévio de

drepanocitose. A ausência de tratamento e controlo da drepanocitose condiciona uma probabilidade aumentada de ocorrerem complicações agudas mais graves e mais precoces.

O priapismo isquémico é considerado uma emergência médica, pelo que o seu diagnóstico e tratamento são fundamentais para evitar o surgimento de danos irreversíveis na função erétil (7). O tratamento em pediatria, apesar dos contínuos esforços de investigação e evidências recentes na literatura, continua a ser um tema controverso. São as diretrizes terapêuticas existentes na idade adulta que orientam o tratamento em idade pediátrica. O tempo decorrido desde o início da sintomatologia até atuação médica é considerado o principal determinante na preservação da função de órgão. Posto isto, torna-se importante discutir as implicações do atraso no diagnóstico e início de tratamento ocorridos neste caso. Ambos são explicados pela demora na procura de ajuda médica, o que revela, independentemente do desconhecimento da doença de base, a falta de atenção dos familiares/cuidadores à sintomatologia da criança.

Atendendo ao caso clínico em questão e de acordo com as diretrizes da Associação Europeia de Urologia, foram cumpridas, no HSM, as recomendações diagnósticas e terapêuticas propostas. Contudo a instituição do tratamento de 1ª linha (6,11)- aspiração e irrigação do CC- resultou num benefício clínico mínimo. Tal é explicado pela taxa de sucesso desta intervenção ter uma relação inversa com o tempo decorrido entre o início da sintomatologia e o início da terapêutica. Na literatura, vários estudos demonstram que após 12 horas do início do quadro clínico é possível observar lesões histológicas, como edema intersticial e necrose do endotélio dos sinusóides, sendo que após as 24 horas grande parte do tecido erétil já se encontra fibrosado (15,22). Conclui-se então que o sucesso do tratamento é muito dependente do aparecimento de lesões histológicas, sendo extremamente limitado aquando o surgimento de fibrose.

Atendendo às etapas subsequentes do tratamento neste caso clínico, destaca-se a não injeção de simpaticomiméticos, uma vez que, a isquemia e a acidose crescente nos CC decorrente da progressão do quadro clínico, resultam numa reduzida atividade destes fármacos (14). Desta forma, optou-se por um tratamento invasivo, operador dependente, cuja realização acarreta riscos, inclusive infeções e outras complicações agudas drepanocíticas, a exsanguineotransfusão (8). Pela sua complexidade o doente ficou

internado nos Cuidados Intensivos, sob antibioterapia profilática. O tratamento definitivo alcançado após 48 horas do início do quadro clínico apresenta benefícios residuais na preservação da função erétil. Não foi proposto nesta criança terapêutica preventiva oral para a recorrência a longo prazo, como agonistas adrenérgicos e HU, contudo o seu plano inclui seguimento na consulta de Hematologia. Sendo esta fundamental para a vigilância da situação clínica, avaliação da viabilidade a longo prazo da função erétil na criança e controlo da doença de base.

Em suma, será analisado o prognóstico a longo prazo do doente, tendo em conta a doença de base e a viabilidade da função erétil. Como fatores de mau prognóstico destacam-se a ausência de controlo da doença drepanocítica e o tratamento definitivo após 48h de evolução clínica. A escassa informação acerca da estrutura e contexto familiar, apoio social, condições financeiras e habitacionais contribuem para um provável pior prognóstico. Como fatores de bom prognóstico há a evidenciar a inexistência de asplenia. Esta ocorre frequentemente antes dos 5 anos e é responsável por defeitos na opsonização, na função fagocitária e na imunidade inata e adquirida, resultando num aumento do risco de infeções, principalmente de bactérias encapsuladas (24,44), principalmente o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria Meningitidis* (45). Atualização do plano de vacinação, com toma da vacina pneumocócica 13-valente 3 posteriormente 23 - valente, profilaxia antibiótica diária, plano de regime transfusional durante os 6 meses seguintes, com vista a reduzir recidivas precoces e seguimento clínico e laboratorial em consulta de Hematologia no HSM para vigilância das complicações crónicas nos órgãos alvo são considerados também fatores de bom prognóstico.

Agradecimentos

A todos aqueles que diariamente me motivam, inspiram e contribuem para ser e fazer melhor, para ir mais longe e nunca desistir, os meus mais sinceros e dignos agradecimentos. É graças a vós que a realização do trabalho de Final de Mestrado foi possível.

Aos meus pais agradeço a força, coragem e determinação que todos os dias me transmitem. Obrigada por me acompanharem nesta etapa final do curso e me fazerem ver que é com esforço e trabalho que se alcança o sucesso.

À minha irmã, colega e melhor amiga agradeço toda a ajuda, companheirismo, conselhos e energia positiva que ao longo destes 6 anos e neste trabalho, me fizeram crescer mais forte. Obrigada por nunca desistires de mim e acreditares sempre nas minhas capacidades.

Ao meu namorado, por todo o amor, amizade, descontração e paciência que partilhas comigo. Obrigada por me ajudares a encarar esta etapa com mais alegria e me motivares sempre a ser melhor.

A toda a minha família, tios, avós e prima que me viram crescer em termos académicos e pessoais durante todo este percurso. Obrigada por fazerem valer a pena todas as horas de trabalho.

Aos meus amigos, Leonor, Mafalda, Catarina, Andreia e Patrícia que durante esta etapa pelos sorrisos, gargalhadas e conversas que me motivaram e apoiaram.

À minha orientadora, Dra. Maria João Palaré, pela sua dedicação, empenho, disponibilidade durante a realização do trabalho. Obrigada pela ajuda que nunca me foi negada.

A todos os meus colegas, professores, médicos, assistentes que durante a minha formação académica e pessoal me influenciaram e inspiraram a crescer, a ser mais persistente e destemida.

Sozinhos chegamos mais rápido, mas juntos vamos mais longe! Obrigada por tudo.

Bibliografia

1. Eland I a., Van der Lei J, Stricker BHC, Sturkenboom MJCM. Incidence of priapism in the general population. *Urology*. 2001;57(5):970–2.
2. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology*. 2006;67(5):1043–8.
3. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher H a. Priapism in children: A comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):11–24.
4. Cherian J, Rao a R, Thwaini a, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J*. 2006;82:89–94.
5. Broderick GA. Priapism and Sickle-Cell Anemia: Diagnosis and Nonsurgical Therapy. *J Sex Med*. 2012;9:88–103.
6. Salonia A, Eardley I, Moncada I, Vardi Y, Wespes E, Hatzimouratidis K. European Association of Urology Guidelines on Priapism. *Eur Urol*. 2014;65:480–9.
7. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management. *J Sex Med*. 2010;7:476–500.
8. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;160(6):754–65.
9. Gomes J, Vendeira P, Reis M. Priapism. *Acta Med Port*. 2003;16:421–8.
10. Maples BL, Hagemann TM. Treatment of Priapism in Pediatric Patients With Sickel Cell Disease. *Am J Heal Syst Pharm*. 2016;61(4):1–11.
11. Song PH, Moon KH. Priapism : Current Updates in Clinical Management. *Korean Urol Assoc*. 2013;54:816–23.
12. Anele UA, Le B V, Resar LMS, Burnett AL. How I Treat How I treat priapism. *Blood J*. 2016;125(23):2–4.
13. Chow K, Payne S. The pharmacological management of intermittent priapismic states SMOOTH MUSCLE CONSTRICTION. *BJU Int*. 2008;102:1515–21.
14. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TOMF, et al. AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF PRIAPISM. *J Urol*. 2003;170:1318–24.
15. Lebrete T, Levine L, Mulhall J, Perovic S. Priapism 2004. *J Sex Med*. 2004;1:116–20.
16. Wills BK, Albinson C, Wahl M, Clifton J. Sildenafil citrate ingestion and prolonged priapism and tachycardia in a pediatric patient. *Clin Toxicol*. 2007;45:798–800.
17. Jesus LE De, Dekermacher S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):194–200.
18. LeRoy TJ, Broderick G a. Doppler Blood Flow Analysis of Erectile Function: Who,

- When, and How. *Urol Clin North Am*. 2011;38(2):147–54.
19. Halls JE, Patel D V, Walkden M, Patel U. Priapism : pathophysiology and the role of the radiologist. *Br J Radiol*. 2012;85:79–85.
20. Levey HR, Segal RL, Bivalacqua TJ. Management of priapism: an update for clinicians. *Ther Adv Urol*. 2014;6(6):230–44.
21. Howard J, Inusa B, Liossi C, Jacob E, Murphy PB, Hart N, et al. Prevention of Morbidity in sickle cell disease. *BioMed Cent*. 2015;16:1–11.
22. Crane GM, Bennett NE. Priapism in sickle cell anemia: emerging mechanistic understanding and better preventative strategies. *Anemia*. 2010;2011:1–6.
23. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(1):2018–31.
24. Marchant WA, Walker I. Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(6):473–89.
25. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;35–47.
26. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, Lue TF. REVIEW A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian J Androl*. 2013;15(1):20–6.
27. Lani L, Melanie K, Ozolins L, Mosko J, Friedman J. Initial Presentation of Unscreened Children With Sickle Cell Disease: The Toronto Experience Lani. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:397–400.
28. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(5):1661–6.
29. Gladwin MT, Kato GJ. Hemolysis-associated hypercoagulability in sickle cell disease: the plot (and blood) thickens! *Haematologica*. 2008;93(1):1–3.
30. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(4):204–10.
31. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris SM Jr GM. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005;294:81–90.
32. Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, Steinberg MH, Ben BEN, Car BEN, et al. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease data from the Cooperative Study for Sickle. *Blood J*. 2005;106(9):3264–7.
33. Kato, Mc Gowan V, Machado RF, Little JA EA. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood J*. 2006;107(6):2279–85.

34. Pal DK, Biswal DK, Ghosh B. Outcome and erectile function following treatment of priapism : An institutional experience. *Urol Ann.* 2016;8(1):46–50.
35. Yun-Ching Huang, MD, Ahmed Harraz, MD, Alan W. Shindel, MD, and Tom F. Lue M. Evaluation and management of Priapism: 2009 Update. *Nat Rev Urol.* 2009;6(5):262–71.
36. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Vice-chair AS, Verze P, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction , Premature Ejaculation , Penile Curvature and Priapism. *MALE Sex Dysfunct -.* 2016;43–57.
37. Anele UA, Burnett AL. Erectile dysfunction after sickle cell disease-associated recurrent ischemic priapism: profile and risk factors. *J Sex Med.* 2015;12(3):713–9.
38. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Misiewicz V, Labotka RJ. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1996;128(6):820–8.
39. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM.* 2006;8(2):119–22.
40. Kato GJ. Priapism in Sickle Cell Disease: A Hematologist’s Perspective. *J Sex Med.* 2012;9(1):70–8.
41. Gbadoé AD, Atakouma Y, Kusiaku K, Assimadi JK. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child.* 2001;85(1):52–3.
42. Covas DT, De Lucena Ângulo I, Bonini Palma PV, Zago MA. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. *Haematologica.* 2004;89(3):273–80.
43. Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003;17(2):99–109.
44. Brigden ML, Hospital P, Clinic C, Columbia B. Detection, Education and Management of the Asplenic or Hyposplenic Patient. *Am Fam Physician.* 2003;63:499–506.
45. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(1):2–12.